DIE WIRKUNG GASTROINTESTINALER HORMONE AUF DEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER (UOS) DES HUNDES

KLAUS PRAHL

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0056

Aus dem Physiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität

DIE WIRKUNG GASTROINTESTINALER HORMONE AUF DEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER (UOS) DES HUNDES

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
Den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt
von

Klaus Prahl
aus Minden

Mainz, Mai 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. O. Harth
Referent: Prof. Dr. med. F. Waldeck
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. G. Thews

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1973

Gesamtherstellung:

DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLCHEN 1
TELEFON 06132/5711

I. Einleitung

II. Methodik

1. Tiermaterial und Narkose

2. Druckmessung im UOS des Hundes

A. Prinzip der Druckmessung

B. Apparativer Aufbau

C. Experimentelle Durchführung

3. Auswertung der Sphincterdruckprofile

4. Untersuchte Substanzen

5. Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse

III. Ergebnisse

1. Die Wirkung der Gastrinanalogen auf den Druck im UOS

a) Einzelinjektion von Pentagastrin

b) Einzelinjektion von Tetragastrin

c) Dauerinfusion von Pentagastrin

2. Die Wirkung von Atropin auf die Pentagastrinreaktion des UOS

3. Die Wirkung von Sekretin auf den Druck im UOS

a) Einzelinjektion von Sekretin

b) Wirkung von Sekretin-Dauerinfusionen auf die Pentagastrinreaktion des UOS

4. Die Wirkung von Cholezystokinin (CCK) auf den Druck im UOS

5. Die Wirkung von Glucagon auf den Druck im UOS

IV. Diskussion

1. Diskussion der Methodik
2. Die Wirkung der Gastrinanalogen auf den UOS
3. Die Beeinflussung der Pentagastrinwirkung am UOS durch Atropin und Sekretin
4. Die Wirkung von Cholezystokinin und Glucagon auf den UOS

V. Zusammenfasung

VI. Tabellen und Abbildungen

VII. Literatur

I. Einleitung

Im Bereich des Übergangs von der Speiseröhre in den Magen ist mit Hilfe manometrischer Methoden eine Zone erhöhten Druckes feststellbar (Fyke und Code, 1956; Atkinson, 1957; Ingelfinger, 1958). Diese "Hochdruckzone" wird aufgrund vielfältiger Untersuchungen der letzten Jahre heute allgemein als funktionelles Verschlußsystem anerkannt, dessen Funktion darin besteht, einen Reflux von Mageninhalt in den Oesophagus zu verhüten. Die Übergangszone wird zumeist als unterer Oesophagussphincter (UOS) bezeichnet.

Die allgemeine Anerkennung dieses Systems als eigenständiger Verschlußmechanismus war lange Zeit dadurch belastet, daß ein grob-morphologisches Korrelat - etwa dem Pylorus vergleichbar - nicht nachgewiesen werden konnte. Im Rahmen von Untersuchungen über den Muskelfaserverlauf des Oesophagus und des Magens beschrieb Müller (1962) im Bereich des Übergangs zwischen Speiseröhre und Magen zirkulär verlaufende Faserzüge, die nach neueren Studien (Müller, 1973) überwiegend scherengitterförmig verlaufen. Nach eingehenden histologischen Untersuchungen beobachtete Kaufmann et al. (1968) im Bereich der Übergangszone zirkulär verlaufende Faserzüge, in die Spiralfasern vom Oesophagus einmünden und bezeichneten das System als angiomuskulären Dehnverschluß.

Eine weitere Ursache für die zahlreichen widersprüchlichen Aussagen über Funktion und Bedeutung des unteren Oesophagussphincters besteht darin, daß früher nur unzureichende Methoden zur Druckmessung in diesem Bereich eingesetzt wurden.

So gelang es zahlreichen Arbeitsgruppen nicht, eine Korrelation zwischen dem gastrooesophagealen Reflux und dem Druck im unteren Oesophagussphincter herzustellen (Tuttle und Grossman, 1958, 1960; Bettarello et al., 1960; McLaurin, 1963; Edwards, 1967; Skinner und Camp, 1968). Der Grund hierfür ist die Tatsache, daß diese Autoren jeweils nicht-perfundierte Katheter als Drucküberträger benutzten. Wie Pope (1967) und Waldeck (1969, 1972) in Modellversuchen zeigen konnten, müssen wassergefüllte Katheter, die als Drucküberträger dienen, kontinuierlich perfundiert werden, da sonst keine exakte Drucküberträgung stattfindet. Durch simultane Druckmessungen mit perfundierten und nicht-perfundierten Kathetern am Menschen (Winans, 1967) und Hunden (Waldeck et al., 1971) konnte gezeigt werden, daß die in Modellversuchen gewonnenen Ergebnisse auch für die Verhältnisse in vivo gelten.

Zur pharmakologischen Beeinflussung des UOS durchgeführte Untersuchungen von Waldeck (1969) ergaben, daß direkt und indirekt wirkende Cholinergika zu einer Druckzunahme und Anticholinergika zu einer Druckabnahme im unteren Oesophagussphincter führen. Erste Untersuchungen zur Beeinflussung des UOS durch gastrointestinale Hormone wurden von Giles et al. (1969) mitgeteilt. Diese Autoren fanden, daß i.v. verabreichtes Gastrin zu einer Drucksteigerung im UOS führt. Spätere Untersuchungen von Harris (1970) sowie Cohen und Lipshutz (1971) ergaben, daß dem Gastrin sehr wahrscheinlich eine physiologische Bedeutung in der Tonusregulation des UOS beim Menschen zukommt. So wies Harris (1970) nach, daß eine Alkalisierung des Magens, die bekanntlich eine endogene Gastrinfreisetzung bewirkt, zu einer Tonussteigerung im UOS führt.

Demgegenüber hat die Ansäuerung des Magens einen gegensinnigen Effekt. In Fortsetzung dieser Studien ermittelten Cohen und Lipshutz (1971) Dosiswirkungskurven für Gastrin und Pentagastrin und prüften zusätzlich die Wirkung von Sekretininjektionen auf den UOS. Diese Studien ergaben, daß Gastrin in physiologischen Dosen den Sphinctertonus erhöht, und daß Sekretin an diesem System die Gastrinwirkung kompetitiv antagonisiert.

Zur weiteren Untersuchung dieser Zusammenhänge wurden in der vorliegenden Arbeit umfangreiche Tierversuche durchgeführt. Hierbei wurde am Hund die Wirkung von Pentagastrin, Tetragastrin, Sekretin, Cholecystokinin und Glucagon studiert. Gleichzeitig wurde die Beeinflussung der Gastrinwirkung am UOS durch Atropin und durch Sekretin untersucht. Dabei interessierte einmal die grundsätzliche Wirkung der Substanzen auf den Druck im UOS des Hundes. Dieser Frage wurde durch Ermittlung von Dosiswirkungskurven nachgegangen. Zum anderen war hiermit die Frage verbunden, ob der Hund bezüglich seines UOS auf gastrointestinale Hormone ähnlich reagiert wie der Mensch. Sollte dies der Fall sein, wäre es u.a. möglich, am Hund entsprechende Fragestellungen ausführlich zu untersuchen und aufgrund der dabei gewonnenen Ergebnisse gezielte Studien am Menschen durchzuführen. Die vorliegenden Untersuchungen mit gastrointestinalen Hormonen ergaben insgesamt eine erstaunlich gute Übereinstimmung der Reaktion des UOS des Hundes mit demjenigen am Menschen.

II. Methodik

1. Tiermaterial und Narkose

Zur Untersuchung kamen männliche und weibliche Beagle- und Bastardhunde mit einem Körpergewicht zwischen 4 und 16 kg. Nachdem sich in ersten Versuchen gezeigt hatte, daß der Tonus des UOS durch Barbiturnarkosen praktisch aufgehoben wird, führten wir eingehende Untersuchungen über den Einfluß der Narkose durch. Hierbei wurden sämtliche handelsüblichen i.v. zu verabreichenden Kurznarkotika sowie alle konventionellen Inhalationsnarkosen untersucht. Dabei ergab sich, daß alle Narkosen den Tonus des UOS entweder stark vermindern oder völlig aufheben. Die einzige Narkose, die den Sphincter nicht beeinflußt, ist die Verabreichung eines Urethan-Chloralose-Gemisches. Daher wurden alle nachfolgend beschriebenen Experimente in Urethan-Chloralose-Narkose durchgeführt, wobei zur Einleitung jeweils 1,5 ml/kg einer Lösung, die 40 g % Urethan und 12 g % Chloralose in Aqua dest. enthielt, i.v. injiziert wurde. Die Narkose wurde durch nachfolgende Dauerinfusion von 1,25 ml/kg·h einer 40 g %igen Urethanlösung aufrecht erhalten. Zur Ausschaltung der quergestreiften Muskulatur erhielten die Tiere jeweils 1 mg/kg Gallamin i.v. Hiernach wurden die Tiere intubiert und mit Hilfe einer Atempumpe (Harvard, Modell 614) künstlich beatmet. Das Ausmaß der Beatmung wurde fortlaufend durch Messung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration in der Atemluft mit Hilfe eines Ultrarot-Absorptionsmeßgerätes (URAS, Hartmann und Braun) kontrolliert, registriert und stets so einge-

stellt, daß der endexspiratorische CO_2-Gehalt 4 Vol.% betrug.

Während der gesamten Versuchsdauer lagen die Tiere zur Konstanthaltung der Körpertemperatur auf einem geheizten Operationstisch.

2. Druckmessung im UOS des Hundes

A. Prinzip der Druckmessung

Wie frühere Modellversuche von Pope (1967) sowie Winans und Harris (1967) ergeben haben, müssen als Drucküberträger benutzte, mit Wasser gefüllte Katheter im Interesse einer exakten Drucküberträgung volumenkonstant perfundiert werden. Werden derartige Katheter mit endständiger oder seitenständiger Öffnung nicht in dieser Weise durchströmt, kann nicht mit einer exakten Drucküberträgung gerechnet werden. Liegt die seitenständige Öffnung eines solchen Katheters im Bereich eines Sphincters, so wird durch die Perfusion in dem Katheter ein so hoher Druck aufgebaut, daß an der Katheteröffnung Flüssigkeit austritt, wenn der Druck im Katheter-Inneren gerade denjenigen, der von außen auf die Öffnung ausgeübt wird, übersteigt. Dieser Gleichgewichtsdruck stellt ein direktes Maß für die Verschlußkraft eines Sphincters dar. Solche Überlegungen machen es verständlich, daß zum Erreichen des Gleichgewichtsdrucks bei liegendem Katheter nur eine geringe Perfusionsstromstärke erforderlich ist. Wird der Katheter jedoch mit gleichbleibender Geschwindigkeit durch

eine Hochdruckzone hindurchgezogen, so ist eine höhere Perfusionsstromstärke erforderlich, um zu jedem Zeitpunkt eine praktisch momentane Einstellung des Gleichgewichtsdruckes zu erreichen. Nach den Modellversuchen von Waldeck (1969) und Waldeck et al. (1971) besteht hierbei eine direkte Beziehung zwischen der Durchzuggeschwindigkeit eines Katheters und der erforderlichen Perfusionsstromstärke. Wie diese Modellversuche und weiterführende Tierversuche ergeben haben, werden bei einer Durchzuggeschwindigkeit von 5 mm/sec und der Anwendung einer Perfusionsstromstärke von 5 ml/min alle möglichen im UOS auftretenden Drucke einwandfrei übertragen.

Das kontinuierliche Durchzugverfahren stellt gegenüber der Methode mit liegendem Katheter bzw. mit stufenweisem Durchzug eine wesentliche Erweiterung und Ergänzung der Oesophagusmanometrie dar (Waldeck, 1972). Bei Anwendung des kontinuierlichen Durchzugs ist es nämlich möglich, die Zone erhöhten Druckes innerhalb eines Sphincters fortlaufend in Art eines Druckprofils zu registrieren. Solche Druckprofile können in relativ kurzen Zeitabständen (o,5 - 1,o min) wiederholt aufgenommen werden. Der innerhalb eines Druckprofils auftretende Maximaldruck stellt hinsichtlich eines Refluxes die entscheidende Größe dar und kann rasch und ohne Schwierigkeiten abgelesen werden. Verwendet man, wie es für die vorliegenden Untersuchungen geschah, einen endständig verschlossenen PVC-Katheter mit 4 seitlichen Löchern auf gleicher Ebene, so wird stets der niedrigste Druck, der in allen 4 Richtungen der

Zirkumferenz auftritt, registriert, da die perfundierte Flüssigkeit stets an dem Punkt mit dem niedrigsten Druck ausfließt. Hierdurch werden insbesondere Kräfte, die von außerhalb zusätzlich auf den Sphincter einwirken (Kaye und Showalter, 1971) nicht gemessen.

Aufgrund dieser Vorteile sowie aufgrund der leichten Durchführbarkeit erschien die Durchzugmanometrie besonders gut zur Untersuchung des Einflusses von Pharmaka auf den UOS geeignet.

B. Apparativer Aufbau

Zur Übertragung des Druckes im UOS auf einen Druckwandler wurde ein PVC-Schlauch mit einem inneren Durchmesser von 3 mm und einem Außendurchmesser von 4,3 mm verwendet. Dieser Katheter enthielt 8 cm oberhalb seines verschlossenen Endes auf gleicher Höhe 4 in gleichen Abständen über die Zirkumferenz verteilte Öffnungen von jeweils 1 mm Durchmesser. Das freie Ende des Katheters stand über ein T-Rohr sowohl mit einer Infusionspumpe (Unita-I, Fa.Braun/ Melsungen) als auch mit einem Statham-Transducer (P-123 DE) in Verbindung. Das Signal des Wandlers wurde nach entsprechender Verstärkung auf einen Polygraphen (Grass) mit curvilinearem Schreibsystem fortlaufend registriert. Das Meß- und Registriersystem wurde täglich vor jedem Versuch mit Hilfe eines Quecksilbermanometers geeicht und so eingestellt, daß die verfügbare Schreibbreite von 4 cm einem Druck von 80 mm Hg entsprach. Der als Druck-

überträger dienende Katheter war durch eine außen angebrachte, dünne Plastikschnur mit dem Motor eines Kymographions verbunden. Hierdurch war es möglich, den Katheter mit konstanter Geschwindigkeit über eine bestimmte Strecke zu bewegen.

C. Experimentelle Durchführung

Der narkotisierte und künstlich beatmete Hund wurde in Rückenlage auf einem heizbaren Operationstisch gelagert. Zur Aufrechterhaltung einer gleichbleibend tiefen Narkose wurde die Urethanlösung stets über einen Dauerkatheter in eine Vene der linken Vorderpfote infundiert. Um eine einwandfreie und jeweils zeitgerechte intravenöse Applikation der zu untersuchenden Substanzen zu erreichen, wurde jeweils ein zweiter Venenkatheter an der rechten Vorderpfote eingebunden.

Der beschriebene 4-Loch-Katheter wurde durch den Oesophagus so weit in den Magen des Versuchstieres vorgeschoben, daß die 4 seitenständigen Katheteröffnungen im Magenfundus lagen. Für eine Messung wurde der Katheter mit 5 ml/min Wasser perfundiert und mit Hilfe eines Kymographion-Motors mit konstanter Geschwindigkeit von 5 mm/sec aus dem Magen durch den UOS in den Oesophagus hindurchgezogen. Dabei wurde der in dem Meßsystem auftretende Druck fortlaufend registriert. Aus der gegebenen Papiergeschwindigkeit des Registriergerätes (50 mm/sec) und der

Durchzuggeschwindigkeit des durchströmten Katheters konnte neben dem Druckmaximum auch die Länge der Hochdruckzone gemessen werden. Um die Einzelmessungen möglichst schonend zu gestalten wurde der Katheter jeweils nur soweit aus dem Magen herausgezogen, daß die seitlichen Öffnungen gerade im Oesophagus lagen, das aborale, verschlossene Ende jedoch im Magen verblieb. So war es leicht und ohne mechanische Alteration des Sphincters möglich, den Katheter für eine anschließende Messung in den Magen zurück zu schieben. Zum Ausschluß von Atmungsüberlagerungen bei der Aufzeichnung der Druckprofile wurde die Beatmungspumpe während der Messung für jeweils ca. 10 - 20 sec abgeschaltet.

Die Untersuchung der Wirkung gastrointestinaler Hormone geschah in der Weise, daß vor und nach der intravenösen Substanzgabe jeweils im Minutenabstand Sphincterdruckprofile aufgezeichnet wurden. Nach der Registrierung von 2 Druckprofilen als Ausgangswerte erhielten die Versuchstiere stets zur Kontrolle 5 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. 1 und 2 min nach dieser Injektion wurden wiederum Druckprofile im UOS gemessen. Nach zwei weiteren Basalmessungen wurde das zu testende Hormon i.v. injiziert und nachfolgend in Minutenabständen über eine Gesamtzeit von 10 - 20 min die Druckprofile des UOS aufgezeichnet. In Abb. 1 ist eine solche Meßserie in abgekürzter Form wiedergegeben.

3. Auswertung der Sphincterdruckprofile

Die registrierten Druckprofile (Abb. 1) sind in ein Koordinatensystem einzuordnen, das auf der Ordinate den Sphincterdruck in mm Hg und auf der Abszisse die Strecke in cm enthält, die der Katheter beim Durchzug zurückgelegt hat. Entsprechend dem oben beschriebenen Vorgehen kommt im linken Teil der Registrierung eines solchen Druckprofils der als Referenzwert im Magenfundus herrschende Druck zur Aufzeichnung. Anschließend steigt der Druck erst allmählich, dann steiler an, um nach Erreichen eines Maximums stark abzufallen, um in einen subatmosphärischen Druck überzugehen. Der angenähert sägezahnförmige Druckverlauf entspricht dem UOS und der nachfolgende Unterdruck zeigt, daß die Katheteröffnungen im Corpus oesophagi liegen. Für die weitere Auswertung solcher Druckprofile wurde stets das Druckmaximum unter Verwendung des Magenfundusdrucks als Bezugswert 0 mm Hg abgelesen. Die jeweils gemessene Länge der Hochdruckzone geschah vom Zeitpunkt des eindeutigen Abhebens vom Niveau des Fundusdrucks bis zu dessen Wiedererreichen.

4. Untersuchte Substanzen

Das für die vorliegenden Untersuchungen benutzte Pentagastrin wurde von der Firma Imperial Chemical Industries (ICI 50,123) bezogen. Das Tetragastrin wurde von Herrn Dr. Konz (C.H. Boehringer Sohn) synthetisiert.

Sekretin und Cholecystokinin erhielten wir vom Karolinska-Institut, Stockholm. Als Glucagon benutzten wir das handelsübliche Produkt der Firma Eli Lilly.

5. Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse

Die anfallenden Meßwerte wurden biometrisch mit ihrem Stichprobenumfang (n), arithmetischem Mittelwert ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (SD) beschrieben. Die entsprechenden Daten sind in den Tabellen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 zusammengestellt. Da in den Ausgangswerten zwischen den einzelnen Tieren große individuelle Schwankungen bestanden, sollten die Ergebnisse nach Substanzgabe um die individuellen Vorwerte bereinigt werden. Dazu wurde mit Hilfe der Varianzanalyse (2-Wegklassifikation) geprüft, ob zwischen den Vorwerten Unterschiede bestehen. Es konnte gezeigt werden, daß die Mittelwertdifferenzen zwischen den 6 Vorwerten für alle Versuchsreihen im Zufälligkeitsbereich liegen und damit nicht signifikant sind. Daher wurde von jedem Meßwert nach Substanzgabe der jeweilige tierspezifische Mittelwert subtrahiert. Von diesen bereinigten Werten wurden wiederum der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die entsprechenden Daten sind in den Tabellen 3, 5, 7, 9, 11 und 13 für die jeweiligen Versuchsserien enthalten. Mit diesen Werten wurde weiterhin versucht, für jeden Meßzeitpunkt Dosiswirkungskurven zu berechnen. Mit der Methode der kleinsten Quadrate sollten den Meßwerten Polynome bis zum 3. Grad angepaßt und diese sukzessive bis zum linearen Ansatz abgebaut werden.

Die Untersuchung der Streuung für alle Substanzen innerhalb der einzelnen Dosiswerte mit Hilfe des Bartlett-Tests zeigte jedoch, daß die Homogenität der Streuungen in den meisten Fällen verneint werden muß. Eine trotzdem durchgeführte Berechnung der Regressionskurven lieferte folgerichtig auch nur sehr geringe Bestimmtheitsmaße, die allgmein unter 30 % lagen. Aus diesen Gründen wurde auf eine weitere biometrische Untersuchung der Dosis-Wirkungskurven verzichtet.

III. Ergebnisse

1. Die Wirkung der Gastrinanalogen auf den Druck im UOS

a) Einzelinjektion von Pentagastrin

Die Tab. 1 enthält Mittelwerte von Kontrollmessungen des Druckes im UOS von 9 Hunden vor und nach zweimaliger i.v. Injektion von jeweils 5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Diese Werte, die auch in der unteren Kurve der Abb. 2 enthalten sind, zeigen, daß die NaCl-Injektion ohne Einfluß auf den Druck im UOS ist. Die Varianzanalyse dieser Daten ergab keine Unterschiede zwischen den einzelnen Mittelwerten.

In Abb. 1 sind Sphincterdruckprofile vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach NaCl- bzw. i.v.-Injektion von 3 µg/kg Pentagastrin von einem Hund zusammengestellt. Es ist auch hier zu ersehen, daß das Druckprofil nach Kochsalzinjektion dem vorher gemessenen Ausgangswert voll entspricht.

Gibt man hingegen Pentagastrin, so ändert sich die Form des Druckprofils derart, daß der maximale Sphincterdruck ansteigt und der Sphincter über einen längeren Bereich tonisiert wird (Abb. 1). Wie die nachfolgenden Messungen zeigen, nimmt sowohl der erhöhte Sphincterdruck als auch die Verlängerung der Hochdruckzone rasch wieder ab und nach ca. 8 min sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

In Tab. 2 sind Mittelwerte der Sphincterdrucke von Hunden vor und nach i.v. Pentagastringabe in einem Dosisbereich von o,o3 - 100,o mg/kg zusammengestellt. Liest man die Tabelle von links nach rechts, so sind aus den Zahlenangaben Zeit-Wirkungskurven für die verschiedenen Pentagastrindosen zu entnehmen. Bei Betrachtung der Tabelle von oben nach unten erhält man nach Substanzinjektion Dosiswirkungskurven für verschiedene Zeitpunkte.

Zur Veranschaulichung des Zeit-Wirkungsverlaufs des maximalen Druckes im UOS wurden in Abb. 2 die Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gabe von 2 µg/kg Pentagastrin wiedergegeben. Auch die bei den Versuchstieren vor der Pentagastrininjektion durchgeführte Kochsalzgabe beeinflußt den Druck im UOS nicht. Demgegenüber führt die nachfolgende Pentagastrininjektion von 2 µg/kg i.v. im Mittel der 11 Versuche von Ausgangswerten von 18,o ± 3,55 mm Hg ($\bar{x}$ ± SD) zu einer maximalen Drucksteigerung auf 55,1 ± 8,3 mm Hg. Die drucksteigernde Wirkung von Pentagastrin ist im Mittel dieser Versuche nach 7 min wieder völlig abgeklungen. Aus Tab. 2 ist im Hinblick auf den Zeit-Wirkungsverlauf bei allen untersuchten Dosierungen festzustellen, daß das Wirkungsmaximum praktisch ausnahmslos jeweils 2 min nach Pentagastringabe auftrat. Gleichzeitig zeigt Tab. 2,daß sich die Wirkungsdauer bei allen untersuchten Pentagastrindosen auf einen Zeitraum von 4 - 10 min erstreckte.

Betrachtet man in Tab. 2 die 2 min nach Pentagastringabe erreichten maximalen Sphincterdrucke in Abhängigkeit von der applizierten Dosis, so erhält man eine Dosis-Wirkungsbeziehung wie sie in Abb. 3 dargestellt ist. Nach Abb. 3 liegt die Schwellendosis für Pentagastrin bei o,1 µg/kg und das Wirkungsmaximum wird bei 1 µg/kg erreicht. Diese Dosis führt zu einer Erhöhung des Sphincterdruckes auf 50 - 60 mm Hg. Bei Verabreichung höherer Dosen kommt es zu einem Abfall der Dosis-Wirkungskurve.

Um die durch Pentagastrin bedingten Änderungen des Sphincterdruckes zu erfassen, wurden für jede Pentagastrindosis die Mittelwerte sämtlicher Ausgangsdrucke von den nach Pentagastringabe gemessenen Sphincterdrucken abgezogen. Dies war erlaubt, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind. Die entsprechenden Zahlenwerte sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die hieraus gezeichnete Dosis-Wirkungskurve für den Zeitraum 2 min nach Pentagastringabe ist in Abb. 4 enthalten. Die Dosis-Wirkungskurve in dieser Art der Darstellung entspricht grundsätzlich derjenigen in Abb. 3, d.h. die Substanzwirkung nimmt mit zunehmender Dosis zu, erreicht einen Höchstwert und fällt dann wieder ab. Vergleicht man die Dosis, die zum Wirkungsmaximum führt, so stellt man fest, daß nach Abzug der Ausgangswerte das Wirkungsmaximum mit 3 µg/kg Pentagastrin gegenüber 1 µg/kg (Abb. 3) erreicht wird.

b) Einzelinjektion von Tetragastrin

In Tab. 4 sind Mittelwerte der Sphincterdrucke von Hunden vor und nach i.v. Tetragastringabe (Dosisbereich o,o1 - 30,o µg/kg) zusammengestellt. Die Angaben zeigen, daß auch Tetragastrin zu einem Anstieg des Sphincterdruckes führt. Hinsichtlich der Zeit-Wirkungsbeziehung ist aus Tab. 4 zu entnehmen, daß der Sphincterdruck nach Verabreichung von Tetragastrin seinen Höchstwert bereits 1 min nach Applikation erreicht, um dann rasch wieder abzufallen. Die Wirkung ist im gesamten untersuchten Dosisbereich zumeist nach 3 - 6 min wieder abgeklungen. Die aus den Werten der Tab. 4 zum Zeitpunkt 2 min nach 3 µg/kg Tetragastrin ermittelte Dosis-Wirkungskurve ist in Abb. 3 gemeinsam mit der Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin wiedergegeben. Der Vergleich der Dosis-Wirkungskurven zeigt, daß beide prinzipiell gleichartig glockenförmig verlaufen. Die Dosis-Wirkungskurve für Tetragastrin erscheint lediglich leicht nach links verschoben (Maximaleffekt zwischen o,1 - o,3 µg/kg Tetragastrin) und etwa flacher als diejenige von Pentagastrin. Vergleicht man jedoch die Dosis-Wirkungskurven beider Substanzen zum Zeitpunkt ihrer maximalen Wirkung miteinander (Pentagastrin 2 min, Tetragastrin 1 min nach Substanzgabe), so verschwinden diese Unterschiede weitgehend (Tab. 2, 4). Um auch für die Meßreihe mit Tetragastrin die substanzbedingte Änderung des Sphincterdruckes zu erfassen, wurden für jede Tetragastrindosis die Mittelwerte der Ausgangs-

drucke von den nach Tetragastringabe gemessenen Sphincterdrucken abgezogen. Dies war erlaubt, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind. Die entsprechenden Werte sind in Tab. 5 zusammengestellt. Die aus dieser Tabelle für den Zeitpunkt 2 min nach Tetragastringabe gewonnenen Werte wurden als Dosis-Wirkungskurve in Abb. 4 vergleichend mit den entsprechenden Daten für Pentagastrin zusammengestellt. Auch in dieser Art der Darstellung zeigt sich sowohl für Pentagastrin als auch für Tetragastrin ein glockenförmiger Verlauf der Dosis-Wirkungskurve mit geringer, biometrisch jedoch nicht zu sichernder Linksverschiebung der Kurve für Tetragastrin.

c) Dauerinfusion von Pentagastrin

Pentagastrin-Dauerinfusionen in den Dosen von 1 bzw. 6 µg/kg·h waren ohne Einfluß auf den Druck im UOS. Erst eine Dauerinfusion von 10 µg/kg·h Pentagastrin führte, wie Abb. 6 zeigt, im Mittel von 8 Versuchen zu einer geringen, wenngleich statistisch signifikanten ($p < 0{,}05$) Drucksteigerung. Diese Drucksteigerung hatte ihr Maximum in der Zeit 5 und 6 min nach Infusionsbeginn.

2. Die Wirkung von Atropin auf die Pentagastrinreaktion des UOS

Zur Untersuchung der Wirkung von Atropin auf die Pentagastrinreaktion des UOS wurde an 8 Hunden zunächst die Reaktion des UOS auf Pentagastrin (1 µg/kg i.v.) gemessen. Anschließend erhielten die Tiere jeweils 1 mg/kg Atropin i.v. und nachfolgend wurde wiederum die Ansprechbarkeit des UOS auf Pentagastrin (1 µg/kg i.v.) geprüft. Die in diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse sind in Abb. 7 wiedergegeben. Es ist zu ersehen, daß bei Ausgangsdrucken von 21,3 ± 4,3 mm Hg die nachfolgende Pentagastrininjektion zu einer Drucksteigerung auf 53,6 ± 6,8 mm Hg führte. Das nach Abklingen dieser Wirkung verabreichte Atropin bewirkte eine statistisch signifikante Abnahme des Sphincter-Ausgangsdruckes auf im Mittel 8 ± 3,2 mm Hg. Die anschließende Injektion von Pentagastrin führte zu einer signifikanten Drucksteigerung auf 47,2 ± 8,2 mm Hg. Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, daß Atropin in der verabfolgten Dosis die Pentagastrinreaktion am UOS des Hundes nicht beeinflußt.

3. Die Wirkung von Sekretin auf den Druck im UOS

a) Einzelinjektion von Sekretin

Die Wirkung von Sekretin auf den Druck im UOS von Hunden wurde in einem Dosisbereich von o,o3 - 10,o klin.E/kg i.v. untersucht. Die dabei für die einzelnen Dosen erhaltenen Mittelwerte sind in Tab. 6 zusammengestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse sind in Abb. 8 Druckprofile

eines repräsentativen Einzelversuches nach i.v.-Injektion von 1 klin.E/kg wiedergegeben. Abb. 8 zeigt, daß das Sphincterdruckprofil nach dieser Sekretingabe insgesamt abgeflacht und verkürzt wird. Entsprechende Ergebnisse können aus Tab. 6 für die Dosen o,o3 - 1,o klin.E/kg entnommen werden. Höhere Sekretindosen führen demgegenüber zu einer Drucksteigerung im UOS, die sich auf ca. 7 - 11 min erstreckt.

Um auch für diese Meßreihe die substanzbedingte Änderung des Sphincterdruckes zu erfassen, wurden für jede Sekretindosis die Mittelwerte der Ausgangsdrucke von den nach Sekretingabe gemessenen Sphincterdrucken abgezogen und in Tab. 7 zusammengefaßt. Dies war erlaubt, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind. Die Zeit-Wirkungsbeziehungen für die Dosis 1 bzw. 2 klin.E/kg zeigen, daß es unmittelbar nach Substanzgabe zu einem deutlichen Druckabfall kam, der jedoch nach 3 bzw. 8 min wieder weitgehend abgeklungen war. Nach Gabe von 10 klin.E/kg kam es nur unmittelbar nach der Injektion zu einem kurzfristigen Druckabfall und anschließend zu einer 6 - 8 min anhaltenden Drucksteigerung. Diese Angaben werden erweitert und verdeutlicht durch die in Abb. 9 gezeichnete Dosis-Wirkungskurve für die Änderung des Sphincterdruckes durch Sekretin. Diese Werte stammen aus Tab. 7 und betreffen den Zeitpunkt 2 min nach Sekretingabe. Es ist festzustellen, daß Sekretin bis zu 1 klin.E/kg eine Verminderung des Sphincterdruckes

bewirkte, während höhere Dosen entweder unwirksam waren oder zu einer mäßigen Steigerung des Sphincterdruckes führten.

b) Wirkung von Sekretin-Dauerinfusionen auf die Pentagastrinreaktion des UOS

Sekretin-Dauerinfusionen zeigten in einem Dosisbereich von 1 - 20 klin.E/kg·h keinen Effekt auf den Druck im UOS. Auch nach Absetzen der Infusion änderte sich der Sphincterdruck während einer Beobachtungszeit von 30 min nicht. In einer weiteren Versuchsserie wurde während einer Sekretin-Dauerinfusion von 2 klin.E/kg·h Pentagastrin in Einzelinjektionen von o,1 - 30,o µg/kg verabreicht. Die Mittelwerte der dabei erhaltenen Meßwerte sind in Tab. 8 und die Druckänderungen, die für jede Pentagastrindosis nach Abzug der entsprechenden Ausgangswerte erhalten wurden, in Tab. 9 zusammengestellt. Die aus Tab. 9 während der Sekretin-Dauerinfusion zum Zeitpunkt 2 min nach Pentagastringabe gewonnenen Mittelwerte für den Sphincterdruck sind in Abb. 10 als Dosis-Wirkungskurve vergleichend mit einer Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin ohne Sekretininfusion eingezeichnet. Es ist zu ersehen, daß die Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin unter der Bedingung der konstanten Sekretininfusion gegenüber der entsprechenden Kurve ohne gleichzeitige Sekretininfusion nach rechts verschoben ist. Diese Verschiebung war biometrisch jedoch nicht zu sichern.

4. Die Wirkung von Cholezystokinin (CCK) auf den Druck im UOS

Der Einfluß von CCK auf den Druck im UOS von Hunden wurde in einem Dosisbereich von o,o3 - 10,o Ivy-E/kg untersucht. Die Mittelwerte der dabei gewonnenen Ergebnisse sind in Tab. 10 und die Druckänderungen für jede CCK-Dosis nach Abzug der entsprechenden Ausgangswerte in Tab. 11 zusammengestellt. Die aus Tab. 11 für den Zeitpunkt 3 min nach Substanzgabe erhaltenen Mittelwerte wurden als Dosis-Wirkungskurve in Abb. 11 dargestellt. Abb. 11 zeigt, daß nach Injektion niederer CCK-Dosen keine eindeutige Änderung des Sphincterdruckes resultierte. Demgegenüber führten mittlere Dosen zu einem mäßigen Abfall und die sehr hohe Dosis von 10 Ivy-E/kg bewirkte eine deutliche Steigerung des Sphinctertonus.

5. Die Wirkung von Glucagon auf den Druck im UOS

Die Wirkung von Glucagon auf den Druck im UOS des Hundes wurde in einem Dosisbereich in 1 - 100 µg/kg untersucht. Die dabei gewonnenen Mittelwerte sind in Tab. 12 und die Druckänderungen für jede Glucagondosis nach Abzug der jeweiligen Ausgangswerte in Tab. 13 zusammengestellt. Die Daten der Tab. 13 zeigen für den gesamten untersuchten Dosisbereich eine unmittelbar nach Glucagongabe einsetzende Abnahme der Sphincterdrucke, die von Dosen ab 3 µg/kg und höher einheitlich länger als 11 min anhielt. Zur Verdeutlichung dieser Aussage sind die Mittelwerte der an 14 Hunden vor und nach Glucagon-Einzelinjektionen von

100 µg/kg gemessenen Sphincterdrucke in Abb. 12 zusammengestellt. In Abb. 13 ist die Dosiswirkungskurve von Glucagon für die Änderung des Sphincterdruckes zum Zeitpunkt 1 min nach Injektion wiedergegeben. Es ist zu ersehen, daß Glucagon zu einer eindeutig dosisabhängigen Verminderung des Sphincterdruckes führt. Orientierende Messungen des Blutzuckerspiegels nach Glucagongabe zeigten erst 3 - 10 min nach Glucagoninjektion einen Anstieg der Blutzuckerwerte. Demgegenüber waren die Sphincterdrucke nach Glucagongabe bereits 1 min nach Injektion vermindert. Zusätzliche Kontrollversuche, in denen Glukose in Dosen von 50 - 300 mg i.v. verabreicht wurden, ergaben keinerlei Effekt am UOS.

IV. Diskussion

1. Diskussion der Methodik

Das bereits in früheren Modell- und Tierversuchen bewährte, kontinuierliche Durchzugverfahren (Waldeck, 1969, 1972; Waldeck et al., 1971) erwies sich auch in den vorliegenden Untersuchungen als gut geeignete Methode. Ein besonderer Vorteil ist die Tatsache, daß Messungen ohne Schwierigkeiten in Abständen von o,5 - 1,o min nacheinander durchgeführt werden können. Hierdurch ist es problemlos möglich, Zeit-Wirkungskurven von gastrointestinalen Hormonen bzw. Pharmaka zu untersuchen. Für das hier angewandte Vorgehen ist hervorzuheben, daß das jeweilige Wiedereinführen des Katheters in den Magen ohne mechanische Alteration des Sphincters geschah. Dies konnte sowohl durch die eingehenden Kontrollmessungen an 9 Hunden (Tab. 1, Abb. 2) sowie durch die jeweiligen Mehrfachbestimmungen der Vorwerte belegt werden. Die Mittelwertdifferenzen aller dieser Daten lagen nämlich im Zufälligkeitsbereich. Demgegenüber wurden nach versehentlichem Herausziehen des Katheters vor allem bei den Tieren, bei denen die Wiedereinführung schwierig war, häufig erhöhte Drucke gemessen. Normalisierten sich die Drucke nicht im Verlauf der folgenden 30 bis 60 min, so wurde das Experiment abgebrochen. Gelegentlich wurden im Verlauf eines Versuchstages auch Druckänderungen beobachtet, die nicht ersichtlich auf eine mechanische Alteration zurückgeführt werden konnten.

In solchen Fällen wurde entsprechend wie oben verfahren. Aufgrund der künstlichen Beatmung der Versuchstiere, die während der Druckmessung kurzfristig abgestellt wurde, ist eine Beeinflussung des Sphincterdruckes durch die Atmung von vornherein ausgeschlossen.

Aufgrund der relativen Kürze des unteren Oesophagussphincters beim Hund wäre es mit dem früher gebräuchlichen, stufenweisen Durchziehen des Katheters, wie dies für Humanstudien bislang üblich ist (Winans und Harris, 1967) nicht möglich gewesen, den maximalen Druck im Sphincter einwandfrei zu erfassen. Auch haben entsprechende Vorversuche ergeben, daß das Aufsuchen der Stelle maximalen Druckes im unteren Oesophagussphincter von Hunden durch Hin- und Herbewegen des Meßkatheters nicht einwandfrei möglich ist.

Zusätzliche Untersuchungen in diesem Zusammenhang (Waldeck et al., 1973) ergaben außerdem, daß es nach Pentagastringabe zu einer Verschiebung der Stelle maximalen Druckes im UOS kommen kann. Alle diese Fehlermöglichkeiten spielen bei dem in den vorliegenden Versuchen angewandten Verfahren keine Rolle.

Die zahlreichen Kontrollmessungen und die dabei beobachtete gute Übereinstimmung der Meßergebnisse weisen einerseits auf eine gute Reproduzierbarkeit des Meßverfahrens hin und zeigen andererseits, daß der Druck im UOS vergleichsweise konstant ist. Zur absoluten Genauigkeit der Durchzug-

methode in vivo können aus den vorliegenden Messungen keine Aussagen gemacht werden. Aufgrund früherer Modellversuche liegt der absolute Meßfehler jedoch kaum über ± 2 % (Waldeck, 1972).

2. Die Wirkung der Gastrinanalogen auf den UOS

Intravenöse Einzelinjektionen von Pentagastrin und Tetragastrin führten in unseren Versuchen an Hunden zu sehr übereinstimmenden Druckänderungen im UOS. Ein Unterschied zwischen beiden Substanzen besteht vorwiegend darin, daß die Drucksteigerungen nach Tetragastrin rascher einsetzen und schneller wieder abklingen als diejenigen nach Pentagastrin. So wird der Maximaleffekt nach Tetragastrin bereits in der ersten und derjenigen nach Pentagastrin erst in der zweiten Minute nach Substanzapplikation erreicht. Auch die Dosis-Wirkungskurven für beide Substanzen lassen in ihrem angenähert glockenförmigen Verlauf eine gute Übereinstimmung erkennen. Die Schwellendosen für beide Substanzen liegen nahe beieinander und auch die Dosen, die eine maximale Drucksteigerung bewirken, unterscheiden sich um nicht mehr als eine 10er-Potenz. Dabei wird mit Pentagastrin die größte Druckänderung von knapp 30 mm Hg bei einer Dosis von 3 µg/kg erreicht. Aus Gründen der Vergleichbarkeit haben wir in Abb. 3 und Abb. 4 die Dosis-Wirkungskurven für Penta- und Tetragastrin jeweils für den Zeitpunkt 2 min nach Injektion eingetragen. Hiernach erscheint die Tetragastrinkurve mäßig nach links verscho-

ben, was biometrisch jedoch nicht zu sichern war. Bei diesem Vergleich beider Dosis-Wirkungskurven ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Daten jeweils für den Zeitpunkt 2 min nach Substanzgabe gelten. Dies ist zwar der Zeitpunkt maximaler Wirkung für Pentagastrin, die maximale Wirkung von Tetragastrin wurde jedoch bereits 1 min nach Injektion erreicht (Tab. 4). Damit beruht die Linksverschiebung der Tetragastrinkurve offensichtlich auf der Wahl des Zeitpunktes der eingetragenen Meßwerte. Dieses Ergebnis entspricht auch vergleichenden Untersuchungen beider Substanzen in ihrem Effekt auf die maximale Magensäuresekretion (Konturek, 1967). Auch nach Cooke (1967) soll am Parameter Magensekretionssteigerung kein Wirkungsunterschied zwischen Penta- und Tetragastrin bestehen. Im Bereich höherer Penta- und Tetragastrindosen kommt es jeweils zu einem Abfall der Dosis-Wirkungskurven. Dieser Abfall der Dosis-Wirkungskurve deutet auf das Phänomen der Eigenhemmung hin. Eine solche Eigenhemmung tritt nach Ariens (1964) dann auf, wenn gleichzeitig erregende Rezeptoren, zu denen die Substanz eine hohe Affinität hat, neben hemmenden Rezeptoren, zu denen eine geringere Affinität der Substanz besteht, nebeneinander vorkommen. Zu einer prinzipiell gleichartigen Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin kamen Levine und Castell (1972) in Untersuchungen an Menschen. Die Schwellendosis für Pentagastrin lag in diesen Untersuchungen über o,3 µg/kg, die maximale Drucksteigerung in Höhe von 13 mm Hg wurde mit 4 µg/kg erreicht und eine Dosis von 6 µg/kg führte bereits wieder

zu einer geringeren Druckerhöhung. Das bedeutet, daß am Menschen eine steil ansteigende und nachfolgend steil abfallende Dosis-Wirkungskurve vorliegt. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen haben Levine und Castell (1972) Pentagastrin jedoch subkutan appliziert. Daß diese Arbeitsgruppe nur einen relativ geringen Druckanstieg nach Pentagastrin beobachtet hat, könnte in dem methodischen Vorgehen begründet sein. Die Autoren benutzten nämlich perfundierte, jedoch konstant an derselben Stelle liegende Katheter. Bei diesem Vorgehen erscheint eine sichere Erfassung des Maximaldruckes im UOS, insbesondere nach Stimulation nur unter Vorbehalten möglich (Waldeck et al., 1973). Ähnliche Einschränkungen dürften auch für Ergebnisse von Isenberg et al. (1971) gelten, die bei i.v. Injektion von Pentagastrin am Menschen eine maximale Drucksteigerung im Sphincter von 10 - 15 mm Hg bei Pentagastrindosen von o,4 µg/kg fanden. Castell und Harris (1970)sowie Castell und Cohen (1970) fanden nach einer Pentagastrindosis von 1 µg/kg i.v. Drucksteigerungen im UOS um etwa 20 mm Hg. Diese Werte liegen allerdings immer noch deutlich unter den von uns am Hund gemessenen Drucksteigerungen von 30 mm Hg, bei denen allerdings Pentagastrindosen von 3 µg/kg i.v. notwendig waren.

Im Vergleich zu Pentagastrin reagiert der UOS des Menschen offenbar wesentlich empfindlicher auf eine intravenöse Gabe von Gastrin I. So konnten Cohen und Lipshutz (1970) zeigen, daß nach einer i.v. Applikation von o,5 µg/kg

Gastrin I der Sphincterdruck am Menschen auf 65 mm Hg anstieg. Dies entspricht einer Drucksteigerung von über 45 mm Hg. Intravenöse Gastrindosen über o,7 µg/kg ergaben nach den Untersuchungen dieser Autoren bereits einen Abfall der Dosis-Wirkungskurve. Hierbei ist festzuhalten, daß die von Cohen und Lipshutz (1970) angewandten Gastrindosen geringer sind als diejenigen, die zur Steigerung der Magensekretion appliziert werden müssen. Da nach weiteren Ergebnissen von Castell und Harris (1970) sowie von Lipshutz et al. (1972) auch endogen freigesetztes Gastrin den Druck im UOS erhöht, schreiben diese Autoren dem Gastrin eine physiologische Bedeutung in der Tonusregulation des UOS zu.

Im Hinblick auf weitere Übereinstimmungen der Pentagastrinreaktion des UOS bei Mensch und Hund ist zu erwähnen, daß im Verlauf unserer umfangreichen Tierversuche einige Hunde auf Pentagastrin nicht mit einer Drucksteigerung im UOS reagierten. Dieses eigenartige Verhalten konnte auch am Menschen beobachtet werden (Giles, persönliche Mitteilung). Im weiteren stehen diese Befunde in gewisser Übereinstimmung mit in vitro-Versuchen an Muskelstreifen aus der gastrooesophagealen Übergangszone und anderen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals. Bennett et al. (1967) fanden nämlich an solchen Präparaten, daß die Motorik stimulierende Effekte wesentlich häufiger durch Gastrin als durch Pentagastrin ausgelöst werden konnte. Eine Parallele zu der von dieser Arbeitsgruppe beobachteten Tachyphylaxie, die

vor allem nach wiederholten Pentagastringaben stark ausgeprägt war, konnte in unseren in vivo Versuchen an Hunden nicht beobachtet werden.

Nach der Untersuchung der Einzelinjektionen von Pentagastrin erschien es interessant, auch die Wirkung einer Dauerinfusion mit dieser Substanz auf den Druck im UOS zu prüfen. Diese Experimente ergaben erst mit einer Dosis von 10 µg/kg·h eine geringgradige und kurfristige Drucksteigerung unmittelbar nach Infusionsbeginn. Entsprechendes beobachtete auch Giles et al. (1969) in 3 von 5 Versuchen am Menschen bei einer Pentagastrininfusion von o,6 µg/kg·h, während die beiden anderen Versuchspersonen einen leichten Abfall zeigten. Hiermit stehen die Versuche mit Dauerinfusionen an Mensch und Hund in einem gewissen Widerspruch zu den oben zitierten Ergebnissen, nach denen die endogene Gastrinfreisetzung beim Menschen eine entscheidende Rolle in der Tonusregulation des UOS spielen soll. Hierbei muß bedacht werden, daß die von uns benutzte Pentagastrindosis von 10 µg/kg·h im physiologischen Bereich liegt, und daß auch geringere Dosierungen keinen Effekt hatten. Diese Fragen könnten am ehesten durch parallele Druckmessungen im UOS mit Konzentrationsbestimmungen von Gastrin im Blut mit Hilfe radioimmunologischer Verfahren geklärt werden, was bisher noch offen ist. Bei Einzelinjektionen von Tetra- und Pentagastrin in einer Dosis von 1 µg/kg kam es in Einzelfällen nach Erreichen der Ausgangswerte des Sphincterdruckes nachfolgend zu einem Unterschreiten dieser

Werte. Dieser Effekt wurde bei höheren Dosen häufiger beobachtet. Möglicherweise ist dies auf den gleichen Mechanismus zurückzuführen, der für den Abfall der Dosis-Wirkungskurve im höheren Dosisbereich verantwortlich sein könnte, das heißt, es würde sich um die bereits oben erwähnte Eigenhemmung handeln.

3. Die Beeinflussung der Pentagastrinwirkung am UOS durch Atropin und Sekretin

Die intravenöse Gabe von 1 mg/kg Atropin führte am Hund zu einer signifikanten Verminderung des Sphincterdruckes. Demgegenüber fanden Pedersen et al. (1971), keinen Abfall des Sphincterdruckes nach Atropin beim Menschen. Die Druckänderung im UOS des Hundes nach Pentagastrin wurde jedoch durch Vorbehandlung der Tiere mit Atropin nicht beeinflußt. Dieses Ergebnis spricht zunächst für eine nicht-cholinerge Übertragung der Pentagastrinwirkung am UOS. Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Ergebnissen fanden Giles et al. (1969), daß die Gastrinwirkung auf den UOS nach Vorbehandlung der Versuchspersonen mit 1,2 mg Atropinsulfat ausblieb. Auch in in-vitro-Versuchen am isolierten Muskelstreifen des UOS vom Opossum konnten Lipshutz et al. (1971) eine Hemmung des Gastrineffektes durch Atropin nachweisen. Diese Unterschiede zwischen Hund einerseits und Mensch bzw. Opossum andererseits können nicht ohne weiteres gedeutet werden und stellen möglicherweise eine Besonderheit der Species Hund dar.

Einzelinjektionen von Sekretin führten in Dosen bis zu 1 klin.E/kg zu einer kurzzeitigen Verminderung des Sphinctertonus, während höhere Dosen entweder wirkungslos waren oder zu einer allerdings unsicheren Steigerung des Sphincterdruckes führten. Cohen und Lipshutz (1971) stellten am Menschen eine Dosiswirkungskurve für Sekretin am UOS auf. Bei den von diesen Autoren gemessenen, relativ niedrigen Ruhedrucken im UOS war nur eine geringe und statistisch nicht signifikante Drucksenkung nach Sekretingabe zu beobachten. Wurde der Magen der Probanden jedoch zuerst mit NaOH alkalisiert, was zu einer endogenen Gastrinfreisetzung führt, so konnte die hieraus resultierende Erhöhung des Sphincterdruckes durch nachfolgende Injektion von Sekretin dosisabhängig gesenkt werden. Weiterhin zeigte diese Arbeitsgruppe, daß eine durch Ansäuern des Duodenums ausgelöste, endogene Sekretinfreisetzung die Sphincterreaktion auf exogen zugeführtes Gastrin deutlich reduziert. Bei einer von uns orientierend untersuchten Gruppe von Hunden führte allerdings weder das Alkalisieren noch das Ansäuern des Magens zu einer nennenswerten Änderung des Sphincterdruckes, sodaß möglicherweise auch hier ein Unterschied zwischen Mensch und Hund vorliegt.

Obgleich Dauerinfusionen von Sekretin beim Hund keine Eigenwirkung auf den Druck im UOS haben, kam es unter ihrem Einfluß zu einer verminderten Reaktion des Sphincters auf Einzelinjektionen von Pentagastrin. Die Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin während einer Sekretininfusion zeigt

gegenüber der unter Normbedingungen gewonnenen Dosis-Wirkungskurven für Pentagastrin eine biometrisch nicht zu sichernde Tendenz zu einer Rechtsverschiebung. Über ähnliche Ergebnisse berichten auch Cohen und Lipshutz (1971) nach entsprechenden Versuchen am Menschen. Die Autoren fanden jedoch eine deutliche Rechtsverlagerung der Dosis-Wirkungskurve unter dem Einfluß einer gleichzeitigen Sekretininfusion (o,65 klin.E/kg·h); die zuvor getestete maximale Sphincterdrucksteigerung konnte jedoch mit höheren Gastrindosen noch erreicht werden. Cohen und Lipshutz (1971) interpretieren diesen Befund im Sinn einer kompetitiven Hemmung von Gastrin durch Sekretin.

Hinsichtlich der gegenseitigen Beeinflussung von Gastrin und Sekretin an der Magensekretion fanden Johnson und Grossman (1969) eine nicht-kompetitive Hemmung der gastrinstimulierten Säuresekretion durch Sekretin am Hund. Dieser Hemmungstyp erscheint gegenüber der kompetitiven Hemmung am UOS verständlich, wenn man bedenkt, daß die Molekülstruktur beider Substanzen zu verschieden ist, um an demselben Rezeptor anzugreifen. Möglicherweise kann die Hemmung der Pentagastrinwirkung am UOS durch Sekretin auch dadurch zustande kommen, daß Gastrin bereits vor Erreichen der infragestehenden Rezeptoren von Sekretin inaktiviert wird. Ein solches Geschehen würde zu einer Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve für Gastrin unter dem Einfluß von Sekretin führen, die das Bild einer kompetitiven Hemmung vortäuschen könnte.

4. Die Wirkung von Cholezystokinin und Glucagon auf den UOS

Obwohl Cholezystokinin und Gastrin chemisch verwandte Substanzen sind, da sie teilweise übereinstimmende Aminosäuresequenzen haben, zeigen beide Hormone sehr unterschiedliche Wirkungen auf den UOS des Hundes. Während Cholezystokinin in geringen Dosen keinen eindeutigen Einfluß auf den Sphincter ausübt, konnte für einen mittleren Dosisbereich ein Abfall des Sphincterdruckes und nach pharmakologisch hohen Dosen ein Anstieg des Sphincterdruckes nachgewiesen werden. Vergleichbare Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor. Ob dem CCK in der Tonusregulation des UOS eine physiologische Bedeutung zukommt, kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden. Gleichzeitig muß bedacht werden, daß das vom Karolinska-Institut erhältliche Cholezystokinin noch verunreinigt ist, sodaß ein Effekt störender Begleitproteine nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Zusammenhang mit der hier untersuchten Wirkung von Cholezystokinin auf den Druck im UOS ist eine Publikation von Unger (1967) von Interesse, in der über eine Glucagonfreisetzung durch exogen zugeführtes CCK berichtet wird. Dies war neben der bekannten chemischen Ähnlichkeit von Glucagon mit Sekretin einer der Gründe, weshalb wir auch die Wirkung von Glucagon auf den UOS untersuchten. Glucagon führt am Hund sowohl nach Einzelinjektionen als auch als Infusion verabreicht zu einer ausgeprägten, dosisabhängigen Verminderung des Sphincterdruckes. Im Gegensatz zu Sekretin war mit

Glucagon eine praktisch vollständige Aufhebung des Sphincterdruckes möglich. Da nach unseren Kontrollmessungen die Blutzuckerwerte später anstiegen als die Verminderung des Sphinctertonus einsetzte und auch intravenöse Glukosegaben ohne Einfluß auf den Druck im UOS waren, erscheint eine direkte Wirkung von Glucagon auf den UOS wahrscheinlich. Zur weiteren Abklärung dieser Frage sind vor allem in-vitro-Studien mit Streifenpräparaten des UOS erforderlich. Darüberhinaus erscheint es interessant, an Patienten mit pathologisch gesteigertem Druck im UOS (Achalasie) die Wirkung von Glucagon zu prüfen.

V. Zusammenfassung

An oberflächlich narkotisierten Hunden wurde die Wirkung einiger gastrointestinaler Hormone (Pentagastrin, Tetragastrin, Sekretin, Cholezystokinin und Glucagon) auf den Druck im unteren Oesophagussphincter untersucht. Außerdem wurde der Einfluß von Atropin auf den UOS studiert sowie die Beeinflussung der Pentagastrinreaktion am UOS nach Vorbehandlung mit Atropin bzw. während konstanter Dauerinfusion mit Sekretin. Dabei interessierte neben der Wirkung der einzelnen Substanzen und deren gegenseitiger Beeinflussung vor allem inwieweit die Reaktionen des UOS am Hund mit denjenigen des Menschen vergleichbar sind. Die Messungen wurden im Minutenabstand vor und nach i.v. Gabe der zu untersuchenden Substanzen mit Hilfe des kontinuierlichen Durchzugverfahrens durchgeführt. Dabei stellt sich die Hochdruckzone des UOS als Druckprofil dar, aus dem zur weiteren Auswertung stets der maximale Druck abgelesen wurde. Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Bei Kontrollmessungen an 9 Hunden kam es nach 2-maliger i.v. Applikation von Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 20 min zu keiner statistisch signifikanten Änderung des Sphincterdruckes.

2. Intravenöse Einzelinjektionen von Pentagastrin führten zu einem raschen Anstieg des Sphincterdruckes, dessen Maximum 2 - 3 min nach Applikation lag bei einer Wirkungsdauer von etwa 7 min. Die Drucksteigerung im UOS setzte bei einer Dosis von o,1 µg/kg ein, hatte ihr Maximum bei 3 µg/kg und fiel nach höheren Dosen wieder ab.

3. Intravenöse Einzelinjektionen von Tetragastrin hatten grundsätzlich den gleichen Effekt auf den Druck im UOS wie die Verabreichung von Pentagastrin. Ein Unterschied bestand lediglich darin, daß die maximale Drucksteigerung nach Tetragastrin bereits 1 min nach Injektion erreicht wurde, und diese Wirkung nach ca. 4 min wieder abgeklungen war.

4. Dauerinfusionen mit Pentagastrin führten in Dosen unter 10 µg/kg·h zu keiner Änderung des Sphincterdruckes. Eine Infusion mit dieser Dosierung führte zu einer geringen, kurzfristigen Drucksteigerung im UOS, die bereits während der Infusion wieder abklang.

5. Intravenöse Einzelinjektionen von 1 mg/kg Atropin bewirkten eine statistisch signifikante Senkung des Ruhedruckes im UOS. Die Pentagastrinreaktion des UOS derart vorbehandelter Tiere war nicht verändert.

6. Intravenöse Einzelinjektionen von Sekretin führten in Dosen von o,o3 - 1,o klin.E/kg zu einer kurzfristigen Senkung des Sphincterdruckes, während höhere Dosen wirkungslos waren oder zu einer statistisch nicht signifikanten Drucksteigerung im UOS führten. Dauerinfusionen mit Sekretin (2 klin.E/kg·h) beeinflußten den Sphincterdruck nicht.

7. Während einer konstanten Dauerinfusion von Sekretin (2 klin.E/kg·h) war die Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin am Hund nach rechts, d.h. zu höheren Dosen hin verschoben. Dies kann am ehesten durch einen kompetitiven Antagonismus gedeutet werden.

8. Intravenöse Einzelinjektionen von Cholezystokinin führten in geringen Dosen (o,o3 - o,3 Ivy E/kg) zu keiner sicheren Änderung des Sphincterdruckes, während mittlere Dosen (1 - 3 Ivy E/kg) zu einer Senkung und die unphysiologisch hohe Dosis von 10 Ivy E/kg eine signifikante Steigerung des Sphincterdruckes bewirkte.

9. Intravenöse Einzelinjektionen von Glucagon verminderten den Druck im UOS dosisabhängig länger als 11 min. Die Schwellendosis für Glucagon beträgt 1 µg/kg und höhere Dosen (10 - 30 µg/kg) führen zu einer praktisch vollständigen Verminderung des Sphincterdruckes.

10. Ein Vergleich der Pentagastrinreaktion am UOS des Hundes mit derjenigen für Pentagastrin bzw. Gastrin am Menschen zeigt bei glockenförmiger Dosiswirkungskurve in beiden Systemen eine im wesentlichen gute Übereinstimmung. Auch der kompetitive Antagonismus zwischen Pentagastrin und Sekretin entsprechen einander an Hund und Mensch weitgehend. Ein Unterschied in der Reaktionsweise des UOS zwischen Hund und Mensch besteht jedoch in der Beeinflussung der Pentagastrinreaktion durch Atropin, die am Menschen ausgeprägt ist, am Hund jedoch nicht vorzuliegen scheint.

Eine weitere Übereinstimmung der Reaktion des UOS von Hund und Mensch besteht in der nur geringen Reaktion auf Pentagastrin-Dauerinfusionen und der fehlenden Reaktion auf Sekretin-Dauerinfusionen.

11. Hinsichtlich der uneinheitlichen Wirkung von Cholezystokinin auf den Druck im UOS des Hundes sowie die starke, eindeutig dosisabhängige Drucksenkung im UOS durch Glucagon gibt es in der Literatur keine Referenzwerte für den Menschen. Die durch Glucagon induzierte Drucksenkung im UOS könnte gegebenenfalls für die Therapie der Achalasie von Bedeutung sein.

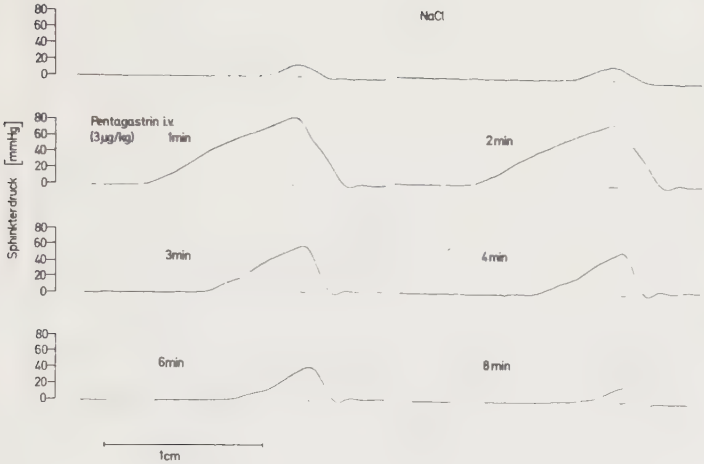

Abb. 1 Druckprofile im UOS eines Hundes vor und nach i.v.-Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung bzw. 3 µg/kg Pentagastrin. Während die NaCl-Injektion keine Wirkung zeigt, kommt es nach Pentagastrin zu einer starken Verbreiterung und Erhöhung der Druckprofile, die nach ca. 8 min wieder abgeklungen ist.

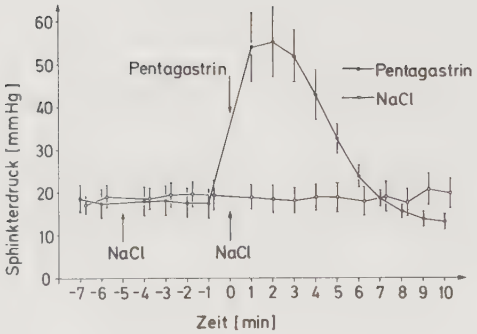

Abb. 2 Zeit-Wirkungskurven des Druckes im UOS von Hunden nach i.v.-Injektion von 5 ml physiologischer NaCl-Lösung (o;n = 9;$\bar{x}$ ± SD) bzw. nach 2 µg/kg Pentagastrin (●; n = 11, $\bar{x}$ ± SD). Während die alleinige NaCl-Injektion weder während der separaten Versuche (O) noch bei den jeweiligen Vortests einen Einfluß auf den Sphincterdruck zeigte, führt die Pentagastringabe zu einer rasch einsetzenden Drucksteigerung, die nach 7 min wieder abgeklungen war.

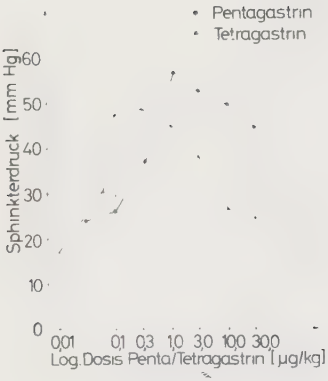

Abb. 3 Dosis-Wirkungskurven für Penta- und Tetragastrin auf den Druck im UOS von Hunden für den Zeitpunkt 2 min nach Substanzapplikation (x ± SD; n vgl. Tab. 2 und Tab. 4).
Beide Kurven zeigen einen angenähert glockenförmigen Verlauf.

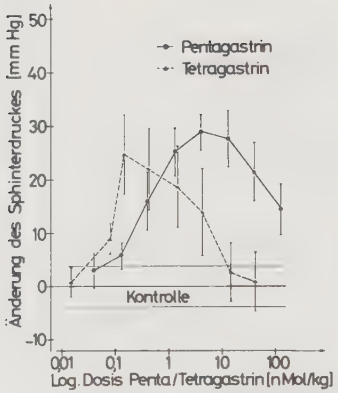

Abb. 4 Dosis-Wirkungskurven für Penta- und Tetragastrin auf die Änderung des Druckes im UOS von Hunden für den Zeitpunkt 2 min nach Substanzapplikation ($\bar{x} \pm SD$; n vgl. Tab. 3 und Tab. 5). Auch in dieser Art der Darstellung zeigen beide Dosis-Wirkungskurven einen weitgehend übereinstimmenden glockenförmigen Verlauf.

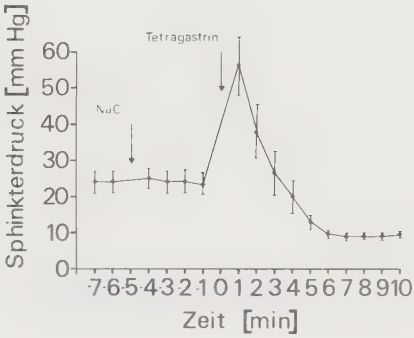

Abb. 5 Zeit-Wirkungskurve des Druckes im UOS von Hunden nach i.v.-Gabe von 3 µg/kg Tetragastrin ($\bar{x} \pm SD$; n = 17). Die angegebenen Mittelwerte zeigen bei konstanten Vorwerten eine rasche Drucksteigerung im UOS, die nach 3 - 4 min abklingt und nachfolgend die Ausgangswerte unterschreitet.

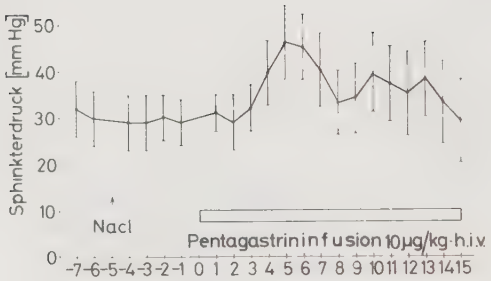

Abb. 6 Die Wirkung einer i.v.-Dauerinfusion von 10 µg/kg·h Pentagastrin auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 8). Die Infusion führt zu einer nur kurzfristigen Steigerung des Sphinctertonus, die sich vorwiegend auf die Zeit nach Infusionsbeginn beschränkt.

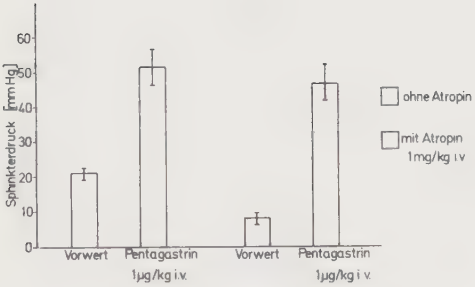

Abb. 7 Die Wirkung einer Atropinvorbehandlung (1 mg/kg i.v.) auf die Pentagastrinreaktion (1 µg/kg) von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 8). Ein Vergleich der Vorwerte zeigt, daß Atropin (schraffierte Säule) zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Ausgangsdrucke führt. Die Pentagastrinreaktion des UOS wird jedoch durch eine Vorbehandlung mit Atropin nicht beeinflußt.

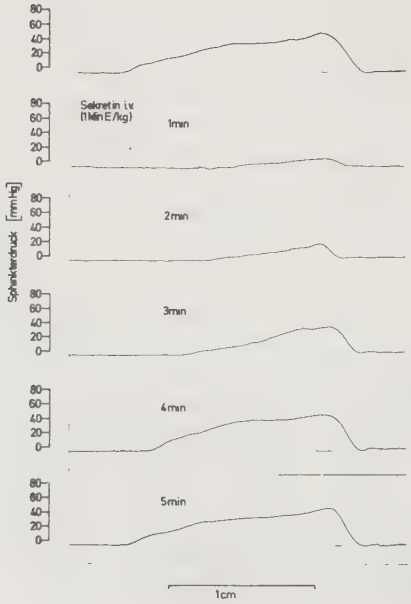

Abb. 8 Druckprofile des UOS eines Hundes vor und nach i.v. Injektion von 1 klin.E/kg Sekretin. Diese Sekretindosis führt zu einer 3 - 4 min anhaltenden Drucksenkung und Verkürzung der Hochdruckzone. Zur Demonstration dieser Wirkung wurde absichtlich ein Sphincter mit hohem und breitem Druckprofil ausgewählt. Bei normal tonisiertem Sphincter war die Sekretinwirkung üblicherweise schwächer.

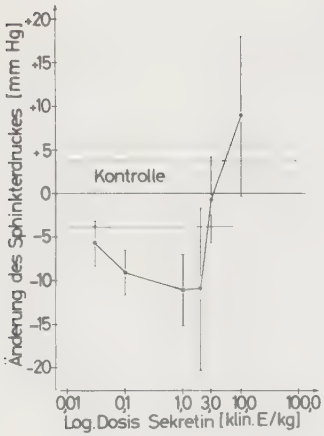

Abb. 9 Dosis-Wirkungskurve für Sekretin auf die Änderung des Druckes im UOS von Hunden zum Zeitpunkt 2 min nach i.v. Injektion ($\bar{x} \pm SD$; n vgl. Tab. 7). In Dosen bis zu 1 klin.E/kg führt Sekretin zu einer Verminderung des Sphincterdruckes, während höhere Dosen unwirksam sind oder sogar zu einer geringen Drucksteigerung führen.

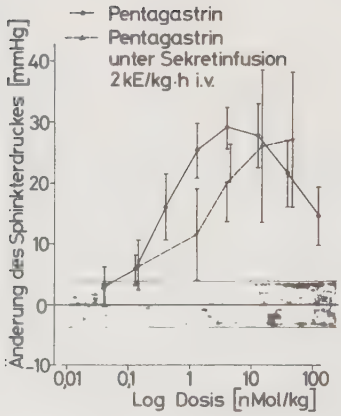

Abb. 10 Dosis-Wirkungskurven für Pentagastrin auf die Änderung des Druckes im UOS ohne (●) und während einer konstanten Dauerinfusion von Sekretin (2 klin.E/kg.h); ($\bar{x}$ ± SD; n vgl. Tab. 2 und Tab. 8). Während der Dauerinfusion von Sekretin ist die Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin mäßig nach rechts verschoben.

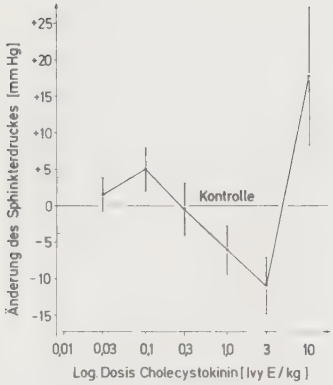

Abb. 11 Dosis-Wirkungskurve für Cholezystokinin auf die Änderung des Druckes im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n vgl. Tab. 9). Während geringe und mittlere Dosen zu einer uneinheitlichen Änderung des Sphincterdruckes führen, bewirkt die hohe Dosis von 10 Ivy-E/kg eine statistisch signifikante ($p < 0{,}001$) Erhöhung des Sphincterdruckes.

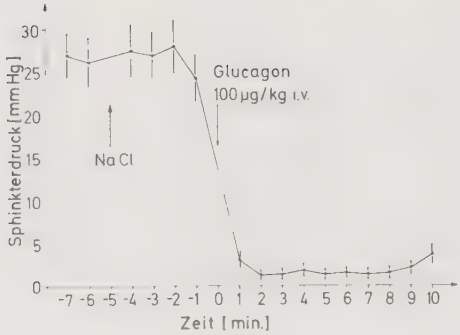

Abb. 12 Die Wirkung einer i.v. Glucagon-Einzelinjektion (100 µg/kg) auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 14). Es ist deutlich, daß diese Glucagondosis zu einer praktisch vollständigen Aufhebung des Sphincterdruckes führt.

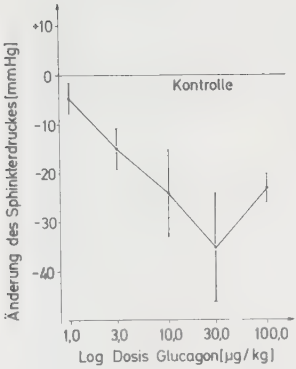

Abb. 13 Dosis-Wirkungskurven für Glucagon auf die Änderung des Druckes im UOS von Hunden (x ± SD; n vgl. Tab. 12). Die Kurve zeigt eine ausgeprägte, dosisabhängige Verminderung des Sphincterdruckes durch Glucagon. Die unterschiedliche Lage der Mittelwerte bei 30 und 100 µg/kg Glucagon ist lediglich auf verschiedene Ausgangswerte zurückzuführen, da beide Dosierungen zu einer praktisch vollständigen Aufhebung des Sphincertonus führen (vgl. Tab. 11).

Tab. 1 : Kontrollversuche zur Untersuchung der Wirkung i. v. Injektionen von jeweils 5 ml physiologischer NaCl-Lösung auf den Druck im UOS von 9 Hunden. Die Kochsalzlösung wurde nach 2- und 6-maliger Messung der Ausgangswerte injiziert. Es besteht offensichtlich kein Einfluß der NaCl-Gabe auf den Druck im UOS. Messungen in Minutenabständen.

Druck im UOS [mm Hg]

	Vorwerte						Meßwerte										
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$\bar{x}$	17,22	19,o	18,66	19,55	19,66	19,33	18,88	18,44	18,11	18,88	18,77	17,88	19,oo	17,66	20,66	19,77	20,88
SD	2,22	2,53	2,60	2,93	2,99	3,46	3,o2	3,29	3,10	3,19	3,49	3,37	3,59	3,16	3,81	3,51	4,o5
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Tab. 2: Die Wirkung von i. v. Pentagastrin-Einzelinjektionen verschiedener Dosierungen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach 2-maliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. injiziert. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde die Substanz appliziert.

Dosis [µg/kg]	Druck im UOS [mmHg] Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Tab. 3 : Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Injektion verschiedener Dosen von Pentagastrin. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Pentagastringabe abgezogen.

Druck im UOS [mmg Hg]

Dosis [µg/kg]		Meßwerte - mittlere Vorwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,o3	$\bar{x}$	2,17	2,98	3,17	3,35	4,26	o,89	1,98	o,98	1,17	5,53	-o,46
	SD	2,10	3,19	3,82	3,o9	4,91	2,94	1,96	2,47	2,42	4,41	3,83
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4
o,1	$\bar{x}$	3,22	5,72	2,64	o,31	-2,31	-1,45	-1,88	-o,74	o,26	o,78	
	SD	2,38	2,41	2,28	2,oo	2,28	1,92	1,60	o,78	1,34	1,94	./.
	n	12	12	12	12	7	7	7	7	7	6	
o,3	x	12,74	16,o2	12,11	8,74	-2,33	-4,17	-6,50	-8,33	-6,83	-11,10	
	SD	6.10	5.49	4.67	5.59	1,81	1,98	2,o2	3,64	2,95	3,61	./.

	n	11	11	11	11	6	6	6	6	6	5	
1,o	x	20,o5	25,24	13,96	8,66	7,41	3,30	1,73	2,73	-4,27	-1,60	-3,19
	SD	4,58	4,50	3,45	3,o2	5,13	3,78	3,18	3,19	3,88	2,81	3,74
	n	21	21	20	20	9	9	8	8	8	7	6
2,o	$\bar{x}$	36,oo	37,18	33,91	24,82	14,64	5,82	o,64	-2,36	-4,18	-4,82	-6,10
	SD	6,62	7,73	5,94	6,57	4,69	4,36	3,97	3,57	3,10	2,88	3,45
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8
3,o	$\bar{x}$	29,o3	28,89	24,68	16,96	15,43	8,46	3,75	-o,59	-3,o7	-3,47	-2,o8
	SD	3,78	3,43	3,64	3,45	3,69	3,o5	2,45	1,97	1,76	1,98	2,35
	n	43	43	43	43	28	28	28	27	27	25	21
10,o	$\bar{x}$	27,71	27,71	19,44	11,36	-4,29	-11,94	-4,67	-6,67	-7,67	-6,67	-9,67
	SD	4,43	5,31	4,78	4,44	6,74	9,11	-	-	-	-	-
	n	14	14	13	13	4	3	1	1	1	1	1
30,o	$\bar{x}$	25,58	21,48	9,58	2,o8	-2,10	-3,83	-4,67	-6,17	-5,oo	-4,67	-4,50
	SD	5,31	5,52	5,51	5,30	2,83	1,98	1,70	1,26	1,77	1,86	2,74
	n	10	10	10	10	7	6	6	6	6	6	6
100,o	x	13,50	14,50	1,80	-o,9	-6,80	-7,70	-7,40	-6,60	-4,90	-3,20	-2,61
	SD	4,69	4,77	3,15	3,21	2,83	2,49	2,77	2,81	3,10	3,41	3,15
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9

Tab. 4: Die Wirkung von i. v. Tetragastrin-Einzelinjektionen verschiedener Dosierungen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zwei Ausgangsmessungen wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl-Lösung injiziert und nach nochmaliger 4-facher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils die Substanz verabreicht.

Dosis [µg/kg]		Druck im UOS [mm Hg] Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,01	x	15,00	15,60	15,67	16,87	17,20	18,00	21,3	17,2	15,7	15,0	14,9	15,4	15,1	15,4	13,7	15,1
	SD	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14	14	13
1,0	x̄	25,69	25,62	25,38	27,92	26,31	27,15	54,9	45,0	34,2	21,5	18,5	14,8	12,8	13,1	13,8	13,9
	SD	3,93	3,19	3,71	3,48	3,71	3,99	7,9	8,0	7,9	6,4	5,7	3,9	2,9	2,4	2,7	2,3
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12	12	12	10
3,0	x̄	24,35	24,24	25,00	24,12	24,24	23,47	56,2	38,2	26,9	20,2	13,2	9,6	9,4	9,0	9,5	9,9
	SD	2,90	3,00	3,02	3,16	3,14	3,19	8,2	7,6	5,9	4,4	2,2	1,3	1,2	1,1	1,5	1,7
	n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	15	15	15	15	15
10,0	x̄	24,69	23,94	23,19	23,63	24,00	23,38	41,3	26,5	17,8	14,0	13,8	13,0	13,6	15,2	17,1	17,3
	SD	3,35	3,24	3,46	3,38	3,27	3,58	7,1	5,9	4,1	3,1	2,4	2,3	3,2	3,9	3,7	4,6
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	13	12	10	10	9	8
30,0	x̄	24,23	23,38	21,69	23,00	24,31	24,62	34,6	24,5	17,8	13,0	10,4	13,3	13,8	15,9	16,4	17,2
	SD	3,67	2,78	2,96	3,28	3,49	3,57	7,2	5,7	3,7	2,3	2,6	3,4	3,5	4,9	4,3	5,1
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	10	9	9	7	7	6

Tab. 5 : Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Injektion verschiedener Tetragastrindosen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Tetragastringabe abgezogen.

Druck im UOS [mm HG]
Meßwert - mittlere Vorwerte

Dosis [µg/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	SD	7,7	8,1	6,7	5,7	3,8	2,9	2,9	2,7	2,5	2,4
	n	17	17	17	17	17	15	15	15	15	15
10,o	$\bar{x}$	17,4	2,7	-6,o	-9,9	-11,9	-14,1	-14,3	-12,7	-10,3	-8,4
	SD	5,8	5,6	4,7	4,2	3,7	3,4	3,7	4,2	3,5	4,o
	n	16	16	16	15	13	12	10	10	9	8
30,o	$\bar{x}$	11,1	1,o	-5,8	-10,5	-12,6	-11,5	-11,o	-9,8	-9,2	-9,1
	SD	6,7	5,6	4,o	3,1	2,9	3,1	3,4	4,6	3,4	3,4
	n	13	13	13	13	10	9	9	7	7	6

Tab. 6: Die Wirkung von i. v. Sekretin-Einzelinjektionen verschiedener Dosierungen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger BEstimmung der Ausgangswerte erhielten die Tiere jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. und nach nochmaliger vierfacher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils die Substanz appliziert.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [klinE/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1,o3	x̄	50,80	48,60	47,80	46,40	47,10	44,70	40,80	41,80	41,30	41,70	43,30	42,10	42,50	42,10	41,40	41,70	44,20
	SD	4,21	4,64	3,81	4,70	4,14	4,50	3,94	4,16	4,88	3,98	4,63	4,34	4,20	4,86	5,o5	4,o7	4,76
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
o,1	x̄	45,30	46,30	44,60	42,20	44,20	42,80	39,10	35,10	41,40	39,60	37,10	40,oo	40,oo	41,30	38,10	42,oo	35,13
	SD	6,18	5,o4	5,13	5,oo	5,68	5,31	5,o2	5,26	7,30	6,58	5,90	6,13	6,18	6,74	5,44	6,45	6,27
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
o,3	x̄	39,30	36,90	39,10	37,40	37,30	38,60	36,60	36,oo	35,90	35,70	37,10	36,30	35,60	38,50	39,80	39,70	38,88
	SD	3,60	3,43	4,16	3,68	3,53	4,o6	4,65	4,89	4,75	4,o7	3,74	3,82	3,15	3,79	4,o3	4,17	4,46
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	10	8

Tab. 7: Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Sekretin-Einzelinjektionen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Sekretingabe abgezogen.

Druck im UOS [mm Hg]

Meßwerte - mittlere Vorwerte

Tab. 5 : Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Injektion verschiedener Tetragastrindosen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Tetragastringabe abgezogen.

Dosis [klinE/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,03	x	-6,77	-5,77	-6,27	-5,87	-4,27	-5,47	-5,07	-5,47	-6,17	-5,87	-2,77
	SD	1,96	2,59	3,07	1,35	2,57	2,98	3,01	2,87	2,59	2,58	5,64
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
0,1	x	-5,13	-9,13	-2,83	-4,63	-7,13	-4,23	-4,23	-2,93	-6,13	-2,23	-8,54
	SD	2,38	2,63	3,94	2,95	4,22	3,86	3,99	3,54	3,27	2,44	2,86
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
0,3	x̄	-1,50	-2,10	-2,20	-2,40	-1,00	-1,80	-2,50	-0,40	-1,70	-1,60	-3,69
	SD	2,91	3,37	3,23	2,59	2,48	3,00	2,65	2,88	2,80	3,02	2,71
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
1,0	x̄	-13,59	-11,14	-6,77	- 5,68	-4,77	-6,68	-5,68	-6,59	-6,32	-6,93	-5,62
	SD	3,91	4,05	4,18	3,93	4,23	4,38	4,39	3,91	4,22	4,92	5,18
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	7
2,0	x̄	-12,80	-10,91	-11,69	-14,35	-10,13	-10,13	-10,35	-7,62	-7,87	-8,25	-7,60
	SD	7,76	9,30	8,90	9,04	7,74	7,71	6,59	7,57	4,86	4,54	2,52
	n	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	7
3,0	x̄	-6,07	0,73	5,83	6,93	4,35	1,57	- 1,31	-4,54	-6,65	-6,43	-6,54
	SD	3,86	5,01	3,27	4,79	3,64	3,11	1,79	2,40	2,85	2,95	2,26
	n	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
10,0	x	-4,28	8,89	13,56	15,06	16,06	14,39	15,22	12,06	6,39	2,72	6,20
	SD	5,74	9,19	10,08	9,92	7,06	6,77	4,89	5,19	6,30	7,15	3,29
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5

Tab. 8: Die Wirkung i. v. Pentagastrin-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden während konstanter Dauerinfusion von Sekretin (10 µg/kg·h). Nach zweimaliger Messung der Ausgangswerte unter Sekretininfusion erhielten die Tiere jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. und nach nochmaliger vierfacher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils Pentagastrin i. v. verabreicht.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [µg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,3	x	39,57	35,14	34,29	33,43	31,57	33,86	47,86	46,43	39,14	38,71	34,71	31,43	31,29	32,29	34,14	29,86	39,0
	SD	7,40	5,88	5,70	5,20	5,46	5,65	11,29	11,01	10,36	8,5	7,25	6,39	6,34	5,77	5,87	5,70	4,55
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	5
1,0	x	28,38	28,75	29,63	29,25	28,63	27,88	40,5	40,25	38,13	34,00	30,38	26,25	24,25	24,50	22,5	23,38	25,8
	SD	4,23	4,69	5,14	5,22	5,46	5,14	8,2	8,59	7,03	5,78	5,26	5,40	5,47	5,54	4,46	5,06	5,93
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5
3,0	x	27,58	25,75	25,00	26,42	24,00	24,92	46,33	45,83	39,50	33,67	30,22	28,22	22,11	23,89	22,56	23,33	31,8
	SD	4,79	4,12	4,90	4,45	4,37	4,55	7,98	8,31	6,91	6,1	6,70	6,0	4,69	4,09	4,11	4,52	6,02
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	9	9	9	9	9	5
10,0	x	28,71	26,29	27,14	25,43	28,57	25,86	53,43	53,00	44,29	31,43	24,57	24,57	24,57	24,00	19,57	22,0	24,75
	SD	5,37	4,82	4,15	5,15	6,04	5,20	11,4	12,13	10,12	7,56	5,55	5,20	5,46	5,59	3,99	6,14	7,2
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	4

Tab. 9: Änderung der Drucke im UOS von Hunden i. v. Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Sekretin-Dauerinfusion (10 µg/kg·h). Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Pentagastringabe abgezogen.

Druck im UOS [mm Hg]
Meßwerte - mittlere Vorwerte

Dosis [µg/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,3	$\bar{x}$	13,21	11,79	4,50	4,07	0,07	-3,21	-3,36	-2,36	-0,50	-4,79	-2,67
	SD	9,34	8,34	6,57	5,26	3,55	2,61	1,91	1,64	1,40	1,09	1,88
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	5
1,0	$\bar{x}$	11,75	11,50	9,38	5,25	1,63	-2,50	-4,50	-4,25	-6,25	-5,37	-3,13
	SD	6,75	7,46	7,02	5,19	4,41	3,60	3,76	3,36	2,73	3,49	2,96
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5
3,0	$\bar{x}$	20,72	20,22	13,89	8,06	-0,65	-2,65	-8,76	-6,98	-8,31	-7,54	-2,37
	SD	5,20	6,60	5,74	4,90	4,12	3,62	3,07	2,92	3,02	3,71	4,33
	n	12	12	12	12	9	9	9	9	9	9	5
10,0	$\bar{x}$	26,43	26,00	17,29	4,43	-2,43	-2,43	-2,43	-3,00	-7,43	-5,00	-2,25
	SD	11,26	12,64	10,94	9,10	7,22	6,60	6,77	6,73	5,22	7,60	10,43
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	4

Tab. 10: Die Wirkung von i. v. Cholezystokinin-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Bestimmung der Ausgangswerte erhielten die Tiere jeweils 5 ml physiologische NaCl-Lösung i. v. und nach nochmaliger vierfacher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils CCK verabreicht.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [IvyE/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,03	x	30,5	30,0	30,0	29,75	27,25	28,00	27,75	29,25	30,75	26,00	28,75	30,50	26,00	27,25	27,00	28,25	27,50
	SD	6,51	6,34	7,07	6,71	6,77	7,21	7,54	8,04	8,12	6,79	7,21	9,47	6,62	6,89	6,96	7,12	6,41
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
0,1	x	30,67	30,89	30,22	31,56	31,56	29,78	28,89	32,89	35,78	34,89	33,33	34,89	30,89	32,44	26,89	28,00	28,22
	SD	5,93	6,52	6,80	6,28	6,71	6,72	6,71	6,43	5,21	5,08	6,76	8,15	6,55	6,56	5,48	6,76	6,15
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
0,3	x	31,75	31,75	27,50	28,50	28,50	27,50	24,75	23,50	28,75	28,25	31,75	28,75	32,25	30,75	30,50	34,75	34,25
	SD	2,46	2,19	2,26	2,29	2,72	2,32	3,62	4,40	4,44	5,89	4,11	5,20	4,17	3,56	3,16	3,14	2,68
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1,0	x	35,56	35,56	35,33	32,22	30,67	31,11	20,9	24,67	27,33	32,44	34,44	34,00	32,00	33,33	31,11	29,56	31,11
	SD	3,03	3,77	3,65	2,91	2,31	2,61	3,16	2,47	3,11	4,93	4,68	5,04	4,92	4,51	5,14	3,88	3,97
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3,0	x	32,57	33,14	33,43	30,57	30,57	28,86	26,86	24,00	20,57	20,86	19,43	18,86	24,29	26,57	25,71	24,71	22,00
	SD	2,89	4,47	4,16	3,67	3,62	3,88	4,16	2,96	3,75	3,46	3,72	3,67	2,88	3,32	3,07	2,04	4,19
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10,0	x	20,05	22,00	20,00	18,50	18,00	16,50	31,50	32,50	37,00	35,00	27,50	24,50	20,00	20,00	16,00	15,00	17,00
	SD	2,06	3,92	2,94	1,89	1,41	2,06	3,02	7,14	9,61	7,33	9,39	10,47	10,46	9,13	8,49	7,59	5,51
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Tab. 11: Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Cholezystokinin-Einzelinjektionen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach CCK-Gabe abgezogen.

Druck im UOS [mm Hg]

Meßwerte - mittlere Vorwerte

Dosis [IvyE/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,03	$\bar{x}$	-1,5	0,0	1,5	-3,25	-0,5	1,25	-3,25	-2,00	-2,25	-1,00	-1,75
	SD	1,92	1,91	2,33	2,81	2,17	4,95	2,86	2,72	2,91	3,07	1,72
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
0,1	$\bar{x}$	-1,89	2,11	5,0	4,11	2,56	4,11	0,11	1,67	-3,89	2,78	-2,56
	SD	2,91	1,74	2,99	3,19	3,49	2,19	1,96	2,37	2,43	2,55	2,31
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
0,3	$\bar{x}$	-4,5	-5,75	-0,5	-1,00	2,5	-0,5	3,00	1,50	1,25	5,50	5,00
	SD	3,06	2,74	3,64	5,05	3,93	4,64	4,01	3,32	3,02	2,85	2,60
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1,0	$\bar{x}$	-12,52	-8,74	-6,07	-0,96	1,04	0,59	-1,41	-0,07	-2,3	-3,85	-2,30
	SD	3,37	3,55	3,33	4,17	3,68	4,08	4,61	4,25	4,27	3,48	4,30
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3,0	$\bar{x}$	-4,67	-7,52	-10,95	-10,67	-12,10	-12,67	- 7,24	-4,95	-5,81	-6,67	-9,52
	SD	2,29	1,74	3,99	3,43	3,72	3,35	3,74	4,16	4,50	3,68	5,49
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10,0	x	12,25	13,25	17,75	15,75	8,25	5,25	0,75	0,75	-3,25	-4,25	-2,25
	SD	8,38	7,38	9,54	7,40	9,89	10,50	10,95	9,33	8,67	8,36	6,77
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Tab. 12: Die Wirkung i. v. Glucagon-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Bestimmung der Ausgangswerte erhielten die Tiere jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. und nach nochmaliger vierfacher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils Glucagon verabreicht.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [µg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1,0	x	27,50	26,50	24,60	22,30	23,20	24,40	20,90	18,40	16,60	15,90	18,60	19,30	17,60	19,20	16,90	20,00	24,30
	SD	5,84	5,20	4,60	4,83	5,91	5,76	4,77	4,26	3,61	3,37	2,96	3,46	3,09	3,04	3,10	3,21	5,33
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3	x	32,20	33,10	33,70	33,60	30,60	31,60	22,60	20,10	20,70	23,00	18,40	20,90	15,90	16,90	16,80	17,40	18,50
	SD	6,43	6,97	7,70	9,18	7,88	6,61	5,10	6,21	6,55	8,20	4,52	6,65	3,62	3,01	3,61	4,94	5,79
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10	x	37,90	35,70	32,80	35,30	33,80	38,80	21,30	9,70	8,10	7,70	7,10	7,10	9,80	9,10	10,20	11,60	12,40
	SD	8,78	7,74	8,05	9,69	8,17	8,78	5,14	1,63	0,99	1,16	1,43	2,32	2,61	2,07	2,27	2,56	2,53
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30	x	46,00	43,43	45,14	43,57	42,29	42,71	13,43	5,43	3,43	2,86	3,71	5,29	5,57	6,57	7,43	8,57	9,29
	SD	10,68	9,78	11,04	11,06	9,40	10,46	4,59	1,67	0,95	1,14	1,92	1,86	2,16	2,05	1,77	1,93	2,03
	x	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
100	x	26,93	26,14	27,43	26,86	27,93	24,29	2,93	1,14	1,29	1,71	1,21	1,43	1,29	1,42	1,92	3,50	3,63
	SD	2,62	2,91	3,10	2,79	3,07	2,80	1,03	0,58	0,61	0,73	0,63	0,64	0,60	0,72	0,80	1,14	1,46
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	8

Tab. 13: Änderung des Druckes im UOS von Hunden nach i. v. Glucagon-Einzelinjektionen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Glucagongabe abgezogen.

Druck im UOS [mm Hg]

Meßwerte - mittlere Vorwerte

Dosis [µg/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1,o	x	-3,9	-6,30	-8,10	-8,80	-6,10	-5,40	-7,10	-5,50	-7,80	-4,70	-o,40
	SD	o,98	2,11	2,75	2,20	2,97	2,37	2,63	2,64	2,92	3,14	3,79
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3,o	x	-9,87	-12,37	-11,77	-9,47	-14,o7	-11,57	-16,57	-15,57	-15,67	-15,o7	-13,97
	SD	3,o1	1,67	1,36	1,53	4,32	2,18	5,39	5,38	4,98	4,15	4,o4
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10,o	x̄	-14,42	-26,o2	-27,62	-28,o2	-28,62	-28,62	-25,92	-26,62	-25,52	-24,12	-23,32
	SD	4,85	7,34	8,29	8,10	8,44	8,83	8,73	8,82	8,66	9,o3	8,95
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30,o	x̄	-30,43	-40,43	-40,43	-41,oo	-40,14	-38,57	-38,29	-37,29	-36,43	-35,29	-34,57
	SD	9,o2	10,70	10,83	10,52	11,o7	10,82	11,21	10,91	10,78	11,12	10,96
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
100,o	x̄	-23,67	-25,45	-25,31	-24,88	-25,38	-25,17	-25,31	-25,19	-24,69	-23,11	-26,46
	SD	3,32	2,94	2,92	2,93	2,87	2,94	2,87	3,22	3,17	2,97	3,78
	n	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	8

Ariens, E.J.
Molecular Pharmacology 1
Academic Press Inc., New York, (1964)

Atkinson, M., D.A.W.,Edwards, A.J. Honour, and E.N. Rowlands
Comparison of cardiac and pyloric sphincters:
A manometric study.
Lancet 2, 918 - 922 (1957)

Bennett, A., J.J. Miesiewicz, and S.L. Waller
Analysis of the motor effects of gastrin and pentagastrin
on the human alimentary tract in vitro.
GUT 8, 470 - 474 (1967)

Bettarello, A., S.G. Tuttle, and M.I. Grossman
Effect of autonomic drugs on gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 39, 340 - 346 (1968)

Castell, D.O., and L.D. Harris
Hormonal control of gastroesophageal-sphincter-strength.
N. Engl. J. Med. 282, 886 - 889 (1970)

Castell, D.O., S. Cohen, and D. Harris
Response of human ileocecal sphincter to gastrin.
Amer. J. Physiol. 219, 712 - 715 (1970)

Cohen, S., and W. Lipshutz
Hormonal control of lower esophageal sphincter competence.
Interaction of gastrin and secretin (abstr.).
Gastroenterology 58, 937 (1970)

Cohen, S., and W. Lipshutz
Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter
competence: Interaction of gastrin and secretin.
J. Clin. Invest. 50, 449 - 454 (1971)

Cooke, A.R.
Comparison of acid and pepsin outputs from gastric fistula dogs
in response to histamine, gastrin, and related peptides.
Gastroenterology 53, 579 - 583 (1967)

Edwards, D.A.W.
Sphincter mechanism in the gastrointestinal tract.
Amer. J. Digest. Dis. 12, 267 - 276 (1967)

Fyke, F.E. Jr., C.F. Code, and J.F. Schlegel
The gastroesophageal sphincter in healthy human beings.
Gastroenterologia (Basel) 86, 135 - 150 (1956)

Giles, G.R., C. Humphries, M.C. Mason, and C.G. Clark
Effect of pH changes on the cardiac sphincter.
GUT 10, 852 - 856 (1969)

Giles, G.R., M.C. Mason, C. Humphries, and C.G. Clark
Action of gastrin on the lower oesophageal sphincter in man.
GUT 10, 730 - 734 (1969)

Harris, L.D.
The regulation of lower esophageal sphincter strength.
Gastrointestinal Motility
International Symposion on Motility of the GI Tract,
Erlangen (1969)

Ingelfinger, F.J.
Esophageal motility
Physiol. Rev. 38, 533 - 584 (1958)

Isenberg, J.I., A. Csendes, and J.H. Walsh
Resting and pentagastrin-stimulated gastroesophageal sphincter
pressure in patients with Zollinger-Ellison-Syndrome.
Gastroenterology 61, 655 - 658 (1971)

Johnson, L.R., and M.J. Grossman
Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin.
Amer. J. Physiol. 217, 1401 - 1404 (1969)

Kaufmann, P., W. Lierse, J. Stark und F. Stelzner
Die Muskelanordnung der Speiseröhre.
Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch. 40, Heft 3 (1968)

Kaye, M.D., and J.P. Showalter
Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal human subjects.
Gastroenterology 61, 213 - 223 (1971)

Konturek, S., and M.J. Grossman
Acid response to gastrin and related peptides.
Gastroenterology 50, 650 - 652 (1966)

Levine, S.M., and D.O. Castell
Dose-response relationship of lower esophageal sphincter pressure to pentagastrin.
Clin. Res. 18, 384 (1970)

Lipshutz, W., and S. Cohen
Physiological determinants of lower esophageal sphincter function.
Gastroenterology 61, 16 - 24 (1971)

Lipshutz, W., W. Hughes, and S. Cohen
The genesis of lower esophageal sphincter pressure: Its identification through the use of gastrin antiserum.
J. Clin. Invest. 51, 522 - 529 (1972)

McLaurin, C.
The intrinsic sphincter in the prevention of gastro-oesophageal reflux.
Lancet 2, 801 - 805 (1963).

Müller, G.
Die funktionelle Anatomie des Magens.
Verh. Anat. Ges. (Anat. Anzeiger) 111, 298 - 311 (1962)

Müller, G.
Persönliche Mitteilung (1973)

Pedersen, S.A., P.A. Nielsen, and H.R. Soerensen
The effect of atropine and hexamethonium in combination on the LES.
Scand. J. Gastroent. Suppl. 9, 43 - 47 (1971)

Pope, C.E.
A dynamic test of sphincter strength: Its application to the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 52, 779 - 786 (1967)

Skinner, D.B., and T.F. Camp Jr.
Relation of esophageal reflux to lower esophageal sphincter pressures decreased by atropine.
Gastroenterology 54, 543 - 551 (1968)

Tuttle, S.G., and M.I. Grossman
Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98, 225 - 227 (1958)

Unger, R.H., H. Ketterer, J. Dupre, and A.M. Eisentraut
The effect of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anaesthetized dogs.
J. Clin. Invest. 46, 630 - 645 (1967)

Waldeck, F.
Functional analysis of the lower esophageal sphincter.
Europ. J. of Physiol. (Pflügers Arch.) 307, R-99 (1969)

Waldeck, F.
A new procedure for functional analysis of the lower esophageal sphincter.
Europ. J. of Physiol. (Pflügers Arch.) 335, 74 - 84 (1972).

Waldeck, F., H.M. Jennewein, P. Graubner
Methodische Untersuchungen zur Druckmessung im Oesophagus.
Leber, Magen, Darm 2, 14 - 16 (1972)

Waldeck, F., H.M. Jennewein, and R. Siewert
The continuous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter (LES) in humans. Europ. J. Clin. Invest., im Druck 1973

Winans, C.S., and L.D. Harris
Quantitation of lower esophageal sphincter competence. Gastroenterology 52, 773 - 778 (1967)

Herrn Professor Dr. F. Waldeck danke ich für das Thema dieser Arbeit und seine stete und unermüdliche Unterstützung.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. H.M. Jennewein für wertvolle Anregungen und der Firma C.H. Boehringer Sohn, in deren Laboratorien die Untersuchungen durchgeführt wurden.

Lebenslauf

Am 28. Oktober 1945 wurde ich in Minden in Westfalen geboren. Meine Eltern sind der Verwaltungsbeamte Gerhard Prahl und seine Ehefrau Erna Prahl, geborene Kuhnke. Nach 4-jähriger Grundschulzeit in Wiesbaden bestand ich 1956 die Aufnahmeprüfung in das Gymnasium für Jungen an der Oranienstraße in Wiesbaden, in dem ich 1966 das Abitur ablegte. Im Mai 1966 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im Oktober 1969 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im Dezember 1972 die Ärztliche Prüfung. Am 14. Dezember 1972 heiratete ich die Diätassistentin Elisabeth Sieger. Von Februar 1973 bis Juni 1973 habe ich als Medizinassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Paulinenstift in Nastätten gearbeitet. Seit 1. Juli 1973 bin ich als Medizinalassistent in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses in Bad Schwalbach tätig.